

# ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА АММИАКЭКСКРЕТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

П. Н. Савилов<sup>1,3</sup>, Д. В. Молчанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия  
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>2</sup> НИИ клинической педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия  
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

<sup>3</sup> Тамбовская центральная республиканская больница, Тамбов, Россия  
Тамбовская область, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4

## Impact of Hyperbaric Oxygenation on Renal Ammonia Excretion during Experimental Liver Resection

P. N. Savilov<sup>1,3</sup>, D. V. Molchanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia  
10, Studencheskaya St., Voronezh 394036

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia  
2, Taldomskaya St., Moscow 125412

<sup>3</sup> Tambov Central Republican Hospital, Tambov, Russia  
4, Polevaya St., Pokrovo-Prigorodnoe Rural Settlement, Tambov Region

**Цель исследования** — изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на аммиакэксcretирующую функцию почек при резекции печени (РП). **Материал и методы.** Опыты проведены на 138 половозрелых крысах (самках). ГБО проводили в режиме 3 ата, 50 мин, трехкратно, один сеанс в сутки после РП (15–20% от массы органа). Объектами исследования служили почки, кровь (aorta, v.renalis), моча. Определяли содержание аммиака, глутамина, мочевины. **Результаты.** ГБО, устраняя послеоперационную артериальную гипераммониемию, стимулирует экскрецию ионов аммония с мочой. Это достигается ликвидацией в условиях ГБО ингибирующего влияния РП на секрецию аммиака в почечные канальцы и активацией в нефроцитах внутриклеточного аммонийного цикла, в том числе и не сопряженного с дезамидированием «артериального» глутамина. Одновременно ГБО усиливает активирующее влияние РП на глутаминовый цикл в почках преимущественно на счет увеличения образования «почечного глутамина» и его поступление из них в кровоток. В условиях ГБО усиливается стимулирующее влияние РП на реабсорбцию в почках мочевины, но, в отличие от неоксигенированных крыс снижения экскреции мочевины с мочой не происходит, благодаря увеличению концентрации мочевины в артериальной крови. Прекращение гипероксического воздействия на организм восстанавливает реабсорбцию мочевины в почках при сохранении стимулирующего влияния ГБО на образование мочевины нефроцитами и ее инкрецию из них в кровоток. **Ключевые слова:** гипероксия, резекция печени, почки, аммиак, экскреция.

**Objective:** to study the impact of hyperbaric oxygenation (HBO) on renal ammonia excretion during liver resection (LR). **Material and methods.** Experiments were carried out on 138 pubescent rats (females). Three HBO sessions were performed at 3 ATA lasting 50 min once daily after LR (15–20% of the liver weight). The kidney, blood (aorta, v. renalis), and urine were examined. The levels of ammonia, glutamine, and urea were measured. **Results.** By eliminating postoperative arterial hyperammonemia, HBO stimulates urinary ammonia ion excretion. This is achieved through elimination of the inhibitory effect of LR under HBO on ammonia secretion into the renal tubules and through activation of intracellular ammoniogenesis in nephrocytes, including that uncoupled with arterial glutamine deamidation. HBO potentiates simultaneously the activating effect of LR on the glutamine cycle in the kidneys mainly through the hyperproduction of renal glutamine and its influx from them into the bloodstream. HBO enhances the stimulatory effect of LR on urea reabsorption in the kidneys, but, unlike non-oxygenated rats, there was no reduction in urine urea excretion due to increased arterial blood urea concentrations. Termination of the body's exposure to hyperoxia restores urea reabsorption in the kidneys with the persisting stimulatory impact of HBO on the formation of urea by nephrocytes and its incretion from the latter into the bloodstream. **Key words:** hyperoxia, liver resection, kidneys, ammonia, excretion.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-56-63

Адрес для корреспонденции:

Савилов Павел Николаевич  
E-mail: p\_savilov@rambler.ru

Correspondence to:

Savilov Pavel Nikolaevich  
E-mail: p\_savilov@rambler.ru

Нарушения метаболизма и функции почек при критических состояниях являются одной из актуальных проблем реаниматологии [1–3].

Как известно, одной из функций почек является выведение из организма аммиака, одного из конечных продуктов белкового обмена [4]. В здоровом организме аммиак доставляется артериальной кровью к почкам в двух формах: свободной и связанной. В норме концентрация свободного аммиака в артериальной крови млекопитающих ничтожно мала, по сравнению с его концентрацией в моче [5, 6]. Поэтому при оценке аммиакэкскретирующей способности почек она традиционно не берется во внимание [4, 7]. Основным поставщиком аммиака в почечные канальцы является глутамин — одна из обратимых форм связывания аммиака в организме млекопитающих [4]. В результате дезамидирования глутамина в почках образуется аммиак [5], секретируемый в почечные канальцы. В почечных канальцах аммиак, секретированный нефроцитами, присоединяет протон водорода, превращаясь в ион аммония [4, 7], который выводится с мочой из организма. Мочевина в неизменном виде выводится с мочой из организма за исключением той части, которая реабсорбируется в кровь, принимая участие в формировании противоточно-множительной системы [4].

Исследованиями установлено, что элиминация избытка аммиака почками из организма при эндогенной аммиачной интоксикации не эффективна [8] и сопровождается нарушением кинетики азотистых метаболитов в самих почках [9]. Одним из способов лечения эндогенной аммиачной интоксикации является гипербарическая оксигенация (ГБО) [10]. При этом установлена ее способность не только стимулировать реакции обезвреживания аммиака в печени [11, 12], но и регулировать внепеченочные механизмы элиминации его повышенной концентрации из крови органами портальной системы [13, 14]. Однако реакция аммиакэкскретирующей функции почек на гипероксическое воздействие при патологии печени в настоящее время не исследована.

Цель работы — изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на аммиакэкскретирующую функцию почек при резекции печени.

## Материал и методы

Опыты проведены на 138 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Резекцию печени (РП) осуществляли под эфирным наркозом, удаляя электроножом часть левой доли печени, что составляло 15–20% массы органа. Гипербарическую оксигенацию (ГБО) проводили медицинским кислородом трехкратно в режиме 3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки. Первый сеанс начинали через 4–8, второй и третий, соответственно, через 24 и 48 часов после РП. Животные были разделены на 7 серий опытов. 1 серия — интактные животные (норма); 2, 3, 4 серии — животные исследованные, соответственно, на 3-й, 7-й и 14-е сутки после РП. Эти серии служили контролем для выявления «чистого» эффекта ГБО. 5, 6, 7 серии — оксигенированные животные с РП, исследованные соответственно на 1-е, 4-е, 11-е сутки постгипероксического (3-й, 7-й, 14-й сутки послеоперационного) периода.

Alterations of renal metabolism and functions in critical illness remain the challenge in contemporary reanimatology [1–3]. It is a well-known that one of the functions performed by kidneys is excretion of ammonia as one of the protein metabolism products from the body [4]. In a healthy body, ammonia is transported with arterial blood to kidneys as free (non-bound) and bound ammonia. In norm concentration of free ammonia in arterial blood of mammals is very low as compared to its concentration in urine [5, 6]. That is why for the purpose of ammonia excretion assessment, ammonia blood concentration is usually neglected [4, 7]. The main ammonia carrier to renal tubules is glutamine, one of the reversible ammonia binder in a mammal's body [7]. Glutamine deamidation results in secretion of ammonia secreted into renal tubules [5]. In renal tubules, ammonia secreted by nephrocytes combines with a hydrogen proton becoming an ammonia ion and is excreted from the body with urine [4, 7]. Excessive ammonia elimination by kidneys from the body in case of endogenous ammonia intoxication is inefficient [8] and accompanied by nitrous metabolites kinetics distortion in kidneys [9]. One of the methods to cure endogenous ammonia intoxication is hyperbaric oxygenation (HBO) [10]. And The latter can not only stimulate ammonia deactivation reactions in liver [11, 12], but also regulates extrahepatic mechanisms for elimination of its excessive concentration from blood by portal system organs [13, 14]. However, the impact of ammonia excretion by kidneys on hyperoxic activity in the case of liver pathologies has not been thoroughly studied.

The aim of the study was to examine the impact of hyperbaric oxygenation on ammonia excretion by kidneys following experimental hepatectomy.

## Materials and Methods

Experiments were conducted on 138 albino (female) rats weighing 180–220g. Hepatectomy was conducted under ether anaesthesia; cauterodyne was used to remove a part of left hepatic lobe (15–20% of the organ weight). HBO was performed by medically pure oxygen (3 times at 3 atm during 50 minutes, one session daily). The first session was conducted in 4–8 hours after hepatectomy; the second and third sessions were employed 24 and 48 hours after hepatectomy, respectively. Animals were divided into 7 sets of tests. Set 1: intact animals (norm); sets 2, 3, 4: animals studied on days 3, 7, and 14 after hepatectomy. These series served as controls for the detection of «pure» effect of HBO. Sets 5, 6, 7 included animals treated with HBO following hepatectomy, which were studied on day 1, 4, and 11 of post-HBO period (day 3, 7, and 14 following surgery). Then, animals were decapitated under ethaminal anaesthesia.

Tested objects included kidneys, blood (aorta, v.renalis) and urine. Animals were slaughtered under ethaminal anaesthesia (40 mg/kg of body weight). Following laparotomy, kidney perfusion was conducted via abdomen aorta section, at the point of the renal artery branches expectoration cooled KCl solution (145 mM) was used. To determine nitrous metabolites, kidneys were preliminary perfused with 0.145M KCl; then they were frozen in liquid nitrogen, crushed into powder and 10% homogenate in 60% trichloroacetic acid (TCA) solution was prepared. The homogenate was extracted at 4°C for 30 minutes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. The resulting supernatant was used to

## Metabolic Disorders and Their Correction

Животных выводили из опыта декапитацией на фоне этиминалового наркоза.

Объектом исследования служили: почки, артериальная кровь (АК, аорта), кровь почечной вены (КПВ) и моча. Забой животных проводили на фоне этиминалового наркоза (40 мг/кг массы). После лапаротомии проводили перфузию почек через брюшной отдел аорты в месте отхождения почечной артерии охлажденным раствором KCl (145 мМ). Для определения азотистых метаболитов почки предварительно перфузировали 0,145М раствором KCl, затем замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоду в течение 30 минут, после чего центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученный супернатант использовали для определения аммиака, глутамина и мочевины. Кровь для исследования брали предварительно гепаринизированными инсулиновыми шприцами в следующей последовательности КПВ=>АК. Объектом исследования служила депротеинизированная плазма. Содержание аммиака в ткани почек и моче определяли микродиффузионным методом [15], в крови, фенилгипохлоридным методом [16]. Содержание глутамина в почках и крови определяли методом кислотного гидролиза [17]. Содержание мочевины в почках, крови и моче определяли диацетилмоноксидным методом [18]. Пробу мочи для определения аммиака разводили в 200 раз, мочевины — в 100 раз, что учитывали при расчете показателей. Содержание метаболитов в почках выражали в ммоль/кг влажной ткани, в крови и моче в ммоль/л. Результаты обработаны статистически с учетом параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

### Результаты и обсуждение

Исследованиями установлено увеличение концентрации аммиака в АК на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП, соответственно, на 31, 30 и 25%, тогда как в КПВ данный показатель оставался в пределах нормы (табл. 1). Это указывает на активацию ренальных механизмов очищения крови от аммиака в условиях послеоперационной артериальной гипераммониемии. Одним из них является увеличение экскреции ионов аммония с мочой (табл. 1). Сопоставление результатов исследования показывает, что повышенная экскреция ионов аммония с мочой, как один из механизмов регуляции содержания аммиака в почечной ткани, не предотвращает его накопления почками на 3-и сутки после РП, но принимает участие в снижении его концентрации в ней на 36% к 14-м суткам послеоперационного периода (табл. 1).

РП не изменяла концентрацию глутамина в почечной ткани, несмотря на увеличение его содержания в АК (табл. 1). Это указывает на стимуляцию дезаминирования «артериального» глутамина нефроцитами оперированных крыс. Сопоставление кинетики аммиака и глутамина в почках после РП позволяет говорить об усилении дезаминирования нефроцитами других аминокислот, помимо глутамина.

Увеличение содержания аммиака в моче на 7-е и 14-е сутки после РП, соответственно, на 88 и 65% (табл. 1), значительно превосходило аналогичные изменения его артериальной концентрации в указанные сроки наблюдений (табл. 1), свидетельствуя о стимуляции секреции аммиака в почечные каналы. Это

determine ammonia, glutamine, and urea. Blood for tests was sampled with pre-heparinized insulin syringes as follows: first v.renalis blood, then aorta blood. The tested object was deproteinized blood plasma. Ammonia concentration in kidneys and urine was determined by the microdiffusion method [15], in blood — by the phenylhypocloride method [16]. Glutamine concentration in kidneys and blood was determined by the acid hydrolysis method [17]. Urea concentrations in kidneys, blood and urine were determined by the diacetylmonoxym method [18]. The urine sample for ammonia determination was diluted 200 times, for urea — 100 times (dilutions were taken into account in results calculation). Metabolites concentration in kidneys was expressed in mM/kg of wet tissue, in blood and urine — in mM/l. The results were statistically processed with the aid of parametric Student's *t*-test and non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.

### Results and Discussion

The studies identified increase in ammonia concentration in arterial blood on day 3, 7, and 14 following hepatectomy by 31%, 30%, and 25%, respectively, whereas in v.renalis this value was normal (Table 1). These data demonstrate an activation of renal mechanisms for blood purification from ammonia, with post-surgery arterial hyperammonemia present. One of such mechanisms includes an increase in ammonia ions excretion with the urine (Table 1). Data analysis shows that the increased ammonia ions excretion with urine, being one of the mechanisms for regulation of ammonia concentration in kidneys, does not prevent ammonia accumulation on day 3 following hepatectomy rather participating in ammonia concentration reduction by 36% on day 14 following surgery (Table 1).

Hepatectomy did not affect glutamine concentration in kidneys despite increase in its concentration in arterial blood (Table 1). It pointed at arterial glutamine deamidation stimulation by nephrocytes in rats, which underwent surgery. Comparison of ammonia and glutamine kinetics in kidneys following hepatectomy makes it possible to suggest and increase in deamidation by nephrocytes of other amino acids like glutamine participating in gluconeogenesis.

In turn, there was an increase in ammonia concentration in urine on days 7 and 14 following hepatectomy by 88% and 65%, correspondingly, i.e. far more than similar changes in arterial ammonia concentration during the study period in question occurred (Table 1). This suggests that the stimulation of ammonia secretion into renal tubules during the study period is in question being one of the reasons for «ammonia deficit in kidneys on day 14 of the post-surgery period» (Table 1).

In addition to arterial glutamine deamidation, nephrocytes are capable of forming their own glutamine [7]. This suggests that the glutamine cycle occurs in kidneys and liver [9, 19]. Whereas on days 3 and 14 following hepatectomy the arterial blood glutamine concentration exceeded the norm by 19% and 12% (Table 1), then its concentration in v.renalis blood on days 3, 7, and 14 following hepatectomy grew by 32%, 29%, and 29%, respectively (Table 1). The data denote stimulation of glutamine formation by kidneys, irrespective of its concentration in

**Таблица 1. Содержание аммиака, глутамина и мочевины в почечной ткани (ммоль/кг влажной ткани), крови и моче (ммоль/л) после резекции печени ( $M \pm m$ ).****Table 1. Concentration of ammonia, glutamine and urea in kidney (mmol/kg of wet tissue), blood and urine (mmol/l) after hepatectomy ( $M \pm m$ ).**

Parameters	Intact animals (norm)	Values of parameters after hepatectomy		
		3 <sup>rd</sup> day	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day
Sets of tests	1 ( $n=10$ )	2 ( $n=10$ )	3 ( $n=10$ )	4 ( $n=10$ )
Kidneys ammonia	1.95±0.11	2.77±0.15*	1.81±0.18**	1.24±0.13*,**,#
Kidneys glutamine	2.41±0.18	2.93±0.38	2.42±0.32	3.18±0.36
Kidneys urea	11.2±1.01	12.5±0.77	11.9±0.65	15.9±1.1*
Sets of tests	1 ( $n=10$ )	2 ( $n=10$ )	3 ( $n=9$ )	4 ( $n=9$ )
Ammonia AB	0.107±0.006	0.140±0.008*	0.134±0.007*	0.124±0.006*
Ammonia VRB	0.127±0.007	0.131±0.009	0.138±0.008	0.107±0.008#
Glutamine AB	0.715±0.01	0.830±0.036*	0.709±0.02**	0.798±0.022#,*
Glutamine VRB	0.441±0.01	0.610±0.037*	0.571±0.028*	0.570±0.037*
Urea AB	3.4±0.12	3.55±0.37	4.05±0.19*	3.04±0.21#
Urea VRB	2.63±0.19	3.39±0.23*	3.84±0.31*	3.01±0.22
Ammonia of urine	1.12±0.12	1.42±0.13	1.88±0.15*,**	1.65±0.15*
Urea of urine	34.6±3.3	24.3±3.1*	40.6±5.7**	31.5±6.6

**Note (примечание).** Here and in Table 2 (здесь и в табл. 2): Parameters — показатели; intact animals (norm) — интактные животные (норма); values of parameters after hepatectomy, days — значение показателей после гепатэктомии, сутки; kidneys ammonia — аммиак почек; sets of tests — серия опыта; kidneys glutamine — глутамин почек; kidneys urea — мочевины почек; AB (arterial blood) — артериальная кровь; VRB (v.renalis blood) — кровь почечной вены; ammonia AB (arterial blood) — аммиак артериальной крови; ammonia VRB (v.renalis blood) — аммиак крови почечной вены; glutamine AB (arterial blood) — глутамин артериальной крови; glutamine VRB (v.renalis blood) — глутамин крови почечной вены; urea AB (arterial blood) — мочевины артериальной крови; urea VRB (v.renalis blood) — мочевины крови почечной вены; ammonia of urine — аммиак мочи; urea of urine — мочевины мочи; \* —  $P < 0.05$  vs. norm — достоверность различий по сравнению с нормой; \*\* —  $P < 0.05$  vs. 2<sup>nd</sup> set of tests — достоверность различий по сравнению с 2-ой серией опыта; # —  $P < 0.05$  vs 3 set of tests. differences accuracy vs. 3<sup>rd</sup> set of tests — достоверность различий по сравнению с 3-ей серией опыта; n (number of animals in sets of tests) — число животных по сериям

следует рассматривать как одну из причин снижения концентрации аммиака в почечной ткани на 14-е сутки после РП (табл. 1).

Помимо дезаминирования «артериального» глутамина, нефроциты обладают способностью к образованию собственного глутамина [7]. Это позволяет говорить о существовании в почках, как и в печени [19], глутаминового цикла [6]. Если на 3-и и 14-е сутки после РП концентрация глутамина в АК превышала норму, соответственно, на 19 и 12 %, то в КПВ на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП она увеличивалась, соответственно, на 32, 29 и 29% (табл. 1). Следовательно, независимо от содержания глутамина в АК, после РП имеет место образование глутамина самими нефроцитами с дальнейшим его поступлением в кровь. Глутамин играет важную роль в адаптации организма к операционной агрессии [20, 21] и при критических состояниях организма [22]. Поэтому выявленные изменения его кинетики в почках оперированных крыс следует рассматривать как защитно-приспособительную реакцию организма на РП. С одной стороны, это предотвращает длительное накопление почечной тканью аммиака в условиях артериальной гипераммониемии и стимуляции аммониегенеза в нефроцитах, С другой — компенсирует снижение глутамин образовательной и глутамин выделительной функций печени, которое развивается после ее резекции [19, 21].

Известно, что РП нарушает мочевины синтетическую функцию гепатоцитов [11, 12], снижая поступление мочевины из печени в кровь [13]. Между тем в на-

артериальной крови, и increased incretion of this metabolite into blood flow. Glutamine plays an important part in body adaptation to surgery aggression [20, 21] and in critical illness [22]. Therefore the changes found in its kinetics in kidneys of rats underwent surgery should be treated as protective and adaptive body reactions to hepatectomy. On the one hand, it prevents long-term ammonia accumulation by tissues in case of arterial hyperammonemia and stimulation of ammoniogenesis in nephrocytes; on the other hand, it compensates for reduction in glutamine-forming and glutamine-excreting functions of liver arising after hepatectomy [19, 21].

Hepatectomy disturbs the urea-synthesising function of hepatocytes [11, 12] reducing urea inflow from liver into blood [13]. Meanwhile in the urea concentration in arterial blood on day 3 and 14 following hepatectomy was normal in our studies, on day 7 it was 19% above the norm (Fig. 3a). However, in v.renalis blood the increases in urea concentration on days 3 and 7 following hepatectomy were 28% and 46%, respectively (Table 1). At the same time, the reduction in urea concentration in urine on day 3 following hepatectomy by 36% was followed by concentration normalization on day 7 post-surgery (Table 1), and on day 14 following hepatectomy there was a delayed urea accumulation by kidneys (Table 1). These results point at stimulation of urea incretion into the blood from kidneys following hepatectomy due to various mechanisms. On day 3 it is due to increase in urea reabsorption from renal tubules that on day 7 becomes normal again, but nephrocytes themselves start producing urea. The results suggest that a



## Metabolic Disorders and Their Correction

**Таблица 2.** Содержание аммиака, глутамина и мочевины в почках (ммоль/кг влажной ткани), крови и моче (ммоль/л) крыс после резекции печени и ГБО ( $M \pm m$ ).**Table 2.** Concentration of ammonia, glutamine and urea in blood (mmol/l), kidney (mmol/kg of wet tissue) and in urine (mmol/l) after hepatectomy and HBO ( $M \pm m$ ).

Parameters	Intact animals (norm)	Values of parameters after hepatectomy		
		3 <sup>rd</sup> day	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day
Sets of tests	1 ( $n=10$ )	2 ( $n=10$ )	3 ( $n=10$ )	4 ( $n=10$ )
Kidneys ammonia	1.95±0.11	2.77±0.15*	1.81±0.18**	1.24±0.13*,#
Kidneys glutamine	2.41±0.18	2.93±0.38	2.42±0.32	3.18±0.36
Kidneys urea	11.2±1.01	12.5±0.77	11.9±0.65	15.9±1.1*
Sets of tests	1 ( $n=10$ )	2 ( $n=10$ )	3 ( $n=9$ )	4 ( $n=9$ )
Ammonia AB	0.107±0.006	0.140±0.008*	0.134±0.007*	0.124±0.006*
Ammonia VRB	0.127±0.007	0.131±0.009	0.138±0.008	0.107±0.008#
Glutamine AB	0.715±0.01	0.830±0.036*	0.709±0.02**	0.798±0.022#,*
Glutamine VRB	0.441±0.01	0.610±0.037*	0.571±0.028*	0.570±0.037*
Urea AB	3.4±0.12	3.55±0.37	4.05±0.19*	3.04±0.21#
Urea VRB	2.63±0.19	3.39±0.23*	3.84±0.31*	3.01±0.22
Ammonia of urine	1.12±0.12	1.42±0.13	1.88±0.15*,**	1.65±0.15*
Urea of urine	34.6±3.3	24.3±3.1*	40.6±5.7**	31.5±6.6

**Note (примечание).** \* —  $P < 0.05$  — significant vs. norm. — достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0.05$ ); \*\* —  $P < 0.05$  vs. 5<sup>th</sup> set of tests — достоверность различий по сравнению с 5 серией опыта ( $p < 0.05$ ); # —  $P < 0.05$  vs. 6<sup>th</sup> set of tests — достоверность различий по сравнению с 6 серией опыта ( $p < 0.05$ ).

ших исследованиях концентрация мочевины в АК на 3-и и 14-е сутки после РП не отличалась от нормы, а на 7-е превышала ее на 19% (табл. 1). Однако в КПВ увеличение ее содержания на 3-и и 7-е сутки после РП составило, соответственно, 28 и 46% (табл. 1). При этом в моче снижение (на 36%) концентрации мочевины к 3-м суткам после РП, сменялось ее нормализацией к 7-м суткам послеоперационного периода (табл. 1), а на 14-е сутки после РП наблюдалось отсроченное накопление мочевины почечной тканью (табл. 1). Полученные результаты указывают на стимуляцию поступления мочевины из почек в кровь после РП. Если на 3-и сутки это связано с увеличением реабсорбции мочевины из почечных канальцев, то на 7-е сутки после РП, когда этот процесс нормализуется, активируется образование мочевины самими нефроцитами [9].

Применение ГБО после РП снижало концентрацию аммиака в АК по сравнению с животными с РП без ГБО (рисунок), предотвращая развитие послеоперационной артериальной гипераммониемии (табл. 2). Это является результатом устранения гипербарическим кислородом нарушений аммиакобезвреживающей функции оперированной печени [12]. Одновременно с этим ГБО вызывало снижение концентрации аммиака в КПВ, на 1-е и 4-е сутки постгипероксического периода (ППП), соответственно, на 23 и 30% (рис. а и б). В результате она становилась достоверно ниже нормы во все дни наблюдений (табл. 2). Это указывает на торможение гипербарическим кислородом поступления аммиака из почек в кровь.

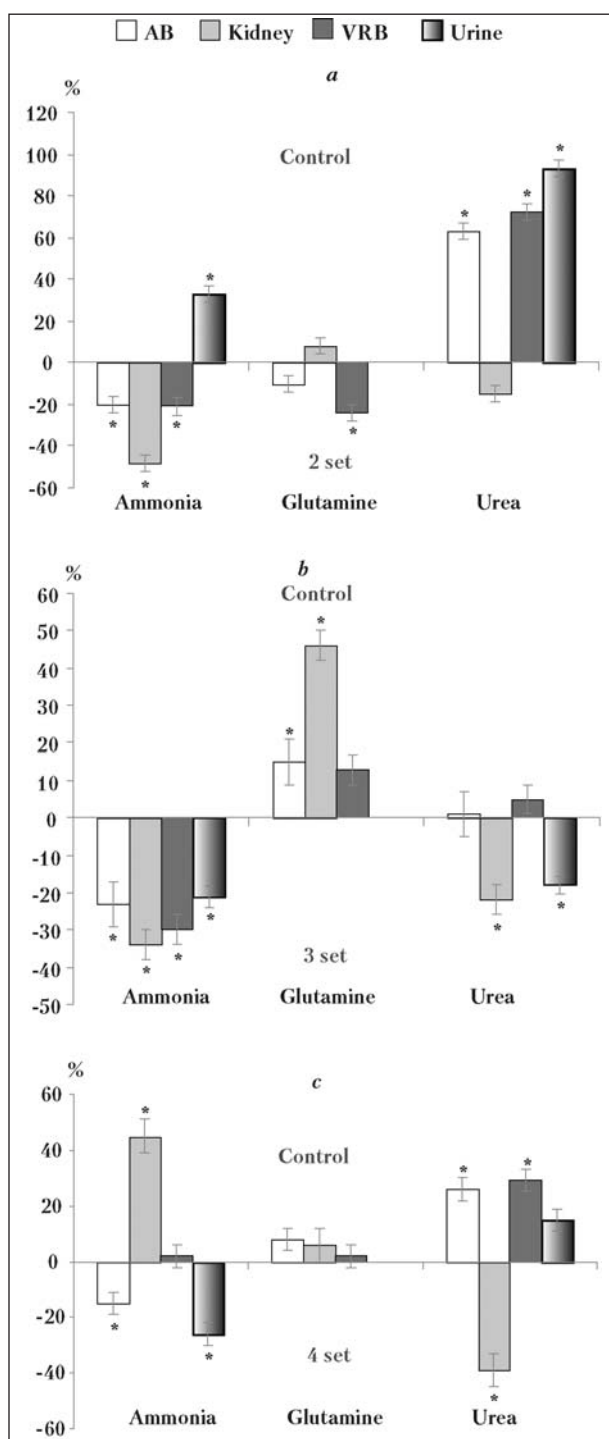
Применение ГБО устраняло торможение секреции ионов аммония с мочой на 3-и сутки после РП, что проявлялось увеличением концентрации аммиака в моче на 32% по сравнению с животными 2 серии опытов (рис. а) и на 68% по сравнению с нормой (табл. 2). Вместе с тем, на 1-е и 4-е сутки ППП концентрация аммиака в почечной ткани была ниже нормы, соответственно, на 26 и 39% (табл. 2). Следовательно, ГБО пре-

part of urea formed by nephrocytes is secreted into renal tubules, and the other part is secreted into blood [9].

HBO after RP reduced the concentration of ammonia in the AC as compared to animals with RP without HBO (Fig. a), preventing the development of postoperative arterial hyperammonemia (Table 2). It was a result of elimination of the ammonia-neutralizing function disorder by hyperbaric oxygen in liver underwent surgery [12]. At the same time, HBO caused reduction in ammonia concentration in v.renalis blood on day 1 and 4 of post-hyperoxic period (PHP) by 23% and 30% (Fig. a and b). As a result, it became significantly lower rate at any day of observation (Table 2). Data demonstrate slowing-down of the ammonia inflow from kidneys into blood by hyperbaric oxygen.

HBO eliminated slowing-down of ammonia ions secretion with urine on day 3 following hepatectomy, manifesting itself as an increase in urine ammonia concentration by 32% compared to the animals from two series of experiments (Fig. a) and by 68% compared to the norm (Table 2). At the same time, on days 1 and 4 PHP ammonia concentration in kidneys was reduced by 26% and 39%, respectively (Table 2). Therefore, HBO does not only prevent ammonia accumulation by kidneys during the first week following hepatectomy, but it also activates the mechanisms causing reduction in ammonia concentration in kidneys.

As it is seen on Fig. a, elimination by HBO of post-surgery arterial hyperglutaminemia manifests itself in normalization of glutamine concentration in arterial blood on day 1 PHP. But by the day 4 PHP, glutamine concentration in arterial blood is increased and is continuing to be above the norm by day 11 PHP (Table 2). Meanwhile, the increase in glutamine concentration in kidneys of oxygenated rats was above the value recorded in arterial blood. On days 1, 4, and 11 PHP glutamine concentration in kidneys was above the norm by 32, 48, and 40%, respectively. If on day 1 the PHP glutamine concentration in v.renalis blood was normal, then on days 4



Динамика содержания азотистых метаболитов в почках, крови и моче крыс после реакции печени и гипербарической оксигенации на 1-е (a), 4-е (b) и 11-е (c) сутки постгипероксического периода

Dynamics of nitrogen metabolites in blood, kidney and urine after hepatectomy and three-day hyperbaric oxygenation (HBO) course.

**Note (примечание):** AB (arterial blood) — артериальная кровь; VRB (v. renalis blood) — кровь почечной вены; kidney — почка; urine моча; ammonia — аммиак; glutamine — глютамин; urea мочевина; Control — animals with hepatectomy (HE) and no oxygenation on the 3<sup>rd</sup> (set 2), 7<sup>th</sup> (set 3) and 14<sup>th</sup> (set 4) day post-surgery — Контроль — неоксигенированные животные с РП, исследованные соответственно на 3-и (2 серия), 7-е (3 серия) и 14-е (4 серия) сутки послеоперационного периода. \* ( $P < 0.05$ ) — significant vs. corresponding control — \* ( $p < 0.05$ ) — достоверность различий по сравнению с соответствующим контролем.

and 11 PHP it increased by 46 and 29%, respectively (Table 2). Comparison of the results suggest that the HBO and hepatectomy synergistically impact the renal glutamine formation. The decrease in the concentration of glutamine in v. renalis blood (Fig. a), when its concentration in kidneys increases during HBO (Table 2), indicates its retention in kidneys, which disappears with termination of hyperoxic activity on the body resulting in increase in glutamine concentration in v. renalis blood on days 4 and 11 PHP (Table 2).

The use of HOT on day 3 following hepatectomy resulted in increase in urea concentration in arterial blood by 70%, in v. renalis blood — 2.2-fold, in urine — by 34% as compared to the normal values (Table 2) due to the direct influence of hyperoxia (Fig. a). Results show that HBO and hepatectomy synergistically impact early the urea reabsorption by kidneys during post-surgery period. Urea reabsorption by kidneys is regulated by the antidiuretic hormone [4]. It is possible that hyperoxia intensifies their receptor sensibility to antidiuretic hormones causing an increase in basal membrane permeability for urea. In contrast to non-oxygenated animals, intensification of urea excretion from kidneys into blood flow occurs simultaneously with increases in urea excretion with urine (Fig. a). The latter is associated with increase in urea concentration in arterial blood caused by stimulating activity of HBO both on urea synthesis in post-operative liver [11,12] and its release into blood flow [13].

Termination of hyperoxic activity on animals resulted in normalized urea concentration in arterial blood (Table 2) accompanied by reduction of urea concentration in v. renalis blood as compared to day 1 PHP. Compared to norm, however, concentration of urea on days 4 and 7 PHP was still increased by 48% and 47%, respectively (Table 2). These data demonstrate the restoration of HBO-induced high urea reabsorption in kidneys during PHP along with with stimulatory impact of hyperoxia on both the urea formation by nephrocytes and urea incretion from nephrocytes into circulation. As a result, the urea content in renal tissue on the 4th and 11th day of PHP became 22% and 34% lower, respectively, than that of animals from 3<sup>rd</sup> and 4th series of experiments (Fig. b and c) remaining within the normal ranges (Table 2).

## Conclusion

Therefore, by eliminating post-surgery arterial hyperammonemia caused by hepatectomy, HBO stimulates ammonia ions excretion with urine. It is a result of eliminating the inhibitory effect of hepatectomy on ammonia secretion into renal tubules and simultaneous activation of intracellular ammoniogenesis in nephrocytes not associated with glutamine deamidation. HBO synergistically with hepatectomy in stimulates the glutamine cycle in kidneys primarily activating the «renal» glutamine formation. At the same time, slowing-down of its inflow into blood circulation during HBO stops during the post-hyperoxic period. Intensifying stimulating effect of hepate-

дотворяет накопление аммиака почками в первую неделю после РП и запускает механизмы, вызывающие снижение его концентрации в ней.

Устранение в условиях ГБО послеоперационной артериальной гиперглутаминемии проявлялось нормализацией содержания глутамина в АК на 1-е сутки ПГП (табл. 2). Однако 4-м суткам ПГП его концентрация в АК возрастала и оставалась выше нормы к 11-м суткам ПГП (табл. 2). Прирост содержания глутамина в почечной ткани на 4-е сутки ПГП превышал таковой в АК (рис. б). Относительно нормы на 1-е, 4-е и 11-е сутки ПГП концентрация глутамина в почках повышалась, соответственно, на 32, 48 и 40% (табл. 2). Если на 1-е сутки ПГП концентрация глутамина в КПВ находилась в пределах нормы, то на 4-е и 11-е сутки ПГП ее увеличение в ней составило, соответственно, 46 и 29% (табл. 2). Сопоставление полученных результатов позволяют говорить о синергизме влияния ГБО и РП на образование «почечного» глутамина. Снижение концентрации глутамина в КПВ (рис. а) при повышении его содержания в почечной ткани (табл. 2) в условиях ГБО указывают на его ретенцию в ней, которая исчезает с прекращением гипероксического воздействия на организм, приводя к увеличению содержания глутамин в КПВ на 4-е и 11-е сутки ПГП (табл. 2).

В условиях применения ГБО на 3-и сутки после РП концентрация мочевины увеличивалась по сравнению с нормой в АК на 70%, в КПВ — в 2,2 раза, в моче — на 34% (табл. 2), что связано с непосредственным влиянием гипероксии (рис. а). Анализ полученных результатов позволяет говорить о синергизме стимулирующего влияния РП и ГБО на реабсорбцию мочевины почками в раннем послеоперационном периоде. Реабсорбция мочевины в почках регулируется антидиуретическим гормоном [4]. Поэтому нельзя исключить, что в условиях гипероксии повышается чувствительность к нему их рецепторов, что вызывает повышение проницаемости базальной мембраны для мочевины. Однако, в отличие от неоксигенированных животных, усиление инкреции мочевины из почек в кровоток происходит одновременно с увеличением его экскреции с мочой (рис. а). Последнее сопряжено с увеличением содержания мочевины в АК, вызванное стимулирующим влиянием ГБО как на синтез мочевины в оперированной печени [11, 12], так и ее поступление из нее в кровоток [13].

Прекращение гипероксического воздействия на животных нормализовало содержание мочевины в АК (табл. 2), что сопровождалось уменьшением концентрации мочевины в КПВ относительно первых суток ПГП.

ctomy on urea reabsorption in kidneys, HBO also stimulates its formation by nephrocytes with follow-up increment into blood flow. Urea excretion with urine reduced after hepatectomy is decreased during hyperoxia because of urea delivered via arterial blood, where its concentration is directly dependant on HBO. Since post-hyperoxic period progresses, the level of urea excretion via urine is normalizing, however, its inflow from kidneys into the blood circulation remains high.

Однако, по сравнению с нормой она оставалась повышенной на 4-е и 11-е сутки ПГП, соответственно, на 48 и 47% (табл. 2). На фоне нормализации экскреции мочевины с мочой (табл. 2) это указывает на восстановление в ПГП, повышенной в условиях ГБО, реабсорбции мочевины в почках при сохранении стимулирующего влияния гипероксии как на образование мочевины нефроцитами, так и ее инкрецию из них в кровоток. В результате содержание мочевины почечной ткани на 4-е и 11-е сутки ПГП становилась соответственно на 22 и 34% ниже аналогичного показателя животных 3 и 4 серий опытов (рис. б и с), стабилизируясь в пределах нормы (табл. 2).

## Заключение

Таким образом, ГБО, устраняя послеоперационную артериальную гипераммониемию, вызванную РП, стимулирует экскрецию ионов аммония с мочой. Это достигается устранением ингибирующего влияния РП на секрецию аммиака в почечные каналы при одновременной активации в нефроцитах внутриклеточного аммонийногенеза, в том числе и не сопряженного с дезамидированием глутамин. Обладая синергизмом с РП относительно стимулирующего влияния на глутаминовый цикл в почках, ГБО преимущественно активизирует образование «почечного» глутамин. При этом торможение его поступления в кровоток в условиях применения ГБО прекращается в постгипероксическом периоде. Усиливая стимулирующее влияние РП на реабсорбцию в почках мочевины, ГБО одновременно стимулирует ее образование нефроцитами с дальнейшей инкрецией в кровоток. Сниженная после РП экскреция мочевины с мочой устраняется в условиях гипероксии за счет мочевины, поступающей с артериальной кровью, где увеличение ее содержания напрямую связано с применением ГБО. По мере развития постгипероксического периода экскреция мочевины с мочой нормализуется, но сохраняется ее повышенное поступление из почек в кровь.

## Литература

1. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 65–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
2. Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Бурмистрова И.В., Водясов В.Д., Коткина Т.И., Титов В.Н. Ранняя диагностика острого повреждения почек при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 51–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-51>
3. Колесников С.В., Борисов А.С., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной

## References

1. Orlov Yu.P., Govorova N.V. Rol suksinatov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of succinates in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 65–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ.]
2. Tabakyan E.A., Partigulov S.A., Lepilin M.G., Burmistrova I.V., Vodyasov V.D., Kotkina T.I., Titov V.N. Rannaya diagnostika ostrogo povrezhdeniya pochek pri operatsiyakh na otkrytom serdtse s iskusstvennym krovoobrashcheniem. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early diagnosis of acute kidney injury during open heart surgery under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 51–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-51>. [In Russ.]



- мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>
4. Детьен П. Функция почек. В кн.: Шмидт Р., Тевс Г. (ред.). Физиология человека. М.: Мир; 2010; 3, 785–812.
  5. Curthoys N.P. Role of mitochondrial glutaminase in rat renal glutamine metabolism. *J. Nutr.* 2001; 131 (9 Suppl): 2491S–2497S. PMID: 11533299
  6. Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Кинетика аммиака в организме при резекции печени и гипербарической оксигенации. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2010; 5 (3): 114–118.
  7. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: изд-во ЛКИ; 2008.
  8. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Кинетика азотистых метаболитов в почках при резекции печени. *Вопр. биол. мед. фармацевт. химии*. 2012; 10 (11): 43–47.
  9. Молчанов Д.В., Савилов П.Н. Почечные механизмы элиминации аммиака при резекции печени (экспериментальное исследование). *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 3 (3): 64–68.
  10. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: ВГМА; 2006.
  11. Savilov P.N., Yakovlev V.N. Hyperbaric oxygenation and partial hepatectomy effects on liver bloodstream, oxygen pressure and ammonia detoxication in the liver under chronic hepatitis. *Iugosl. Physiol. Pharmacol. Acta*. 2006; 42 (32): 103–114.
  12. Савилов П.Н. Роль и место гипербарической оксигенации при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>
  13. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на азотистый баланс органов желудочно-кишечного тракта при резекции печени (экспериментальное исследование). *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 6: 59–62. PMID: 16499110
  14. Савилов П.Н. Азотистый метаболизм селезенки при резекции печени и гипербарической оксигенации. *Биол. журнал Армении*. 2014; 66 (2): 6–11.
  15. Силакова А.И., Трубин Г.П., Явликowa А.И. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах. *Вопр. мед. химии*. 1962; 8 (5): 538–544. PMID: 13992815
  16. Keller H., Müller-Beissenhirtz W., Neumann E. Eine methode zur ammoniakbestimmung in capillarblut. *Klin. Wochenschr.* 1967; 45 (6): 314–316. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01747105>. PMID: 5588009
  17. Harris M.M., Roth R.T., Harris R.S. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576. PMID: 16695039
  18. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962.
  19. Савилов П.Н. Глутаминовый цикл печени после ее резекции. *Вопр. биол. мед. фармацевт. химии*. 2010; 8 (7): 53–58.
  20. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шмырёв В.А., Пономарёв Д.Н., Святченко А.В., Князькова Л.Г. Кардиопротекторные эффекты глутамин у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях ИК. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 2: 14–18. PMID: 22834281
  21. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамин в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-20>
  22. Вербицкая В.С., Долгих В.Т., Корпачёва О.В., Остроглядова И.А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 31–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-31-40>
  3. Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Kornilov I.A., Lomivorotov V.V. Postoyannaya zamestitelnaya pochechnaya terapiya s ekstrakorporalnoi membrannoi oksigenatsiei v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>. [In Russ.]
  4. Detyen P. Funktsiya pochek. V kn.: Shmidt R., Tets G. (red.). Fiziologiya cheloveka. [Kidney function. In: Shmidt R., Tets G. (eds.). Human physiology]. Moscow: Mir; 2010; 3, 785–812. [In Russ.]
  5. Curthoys N.P. Role of mitochondrial glutaminase in rat renal glutamine metabolism. *J. Nutr.* 2001; 131 (9 Suppl): 2491S–2497S. PMID: 11533299
  6. Savilov P.N., Molchanov D.V. Kinetika ammiaka v organizme pri rezektzii pecheni i giperbaricheskoi oksigenatsii. [Kinetics of ammonia in the organism after liver resection and the hyperbaric oxygenation]. *Zagalna Patologiya ta Patologichna Fiziologiya*. 2010; 5 (3): 114–118. [In Russ.]
  7. Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G. Kletochnye mekhanizmy toksichnosti ammiaka. [Cellular mechanisms of toxicity of ammonia]. Moscow: izd-vo LKI; 2008. [In Russ.]
  8. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Kinetika azotistyykh metabolitov v pochках pri rezektzii pecheni. [Kinetics of nitrous metabolites in the kidneys during liver resection]. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*. 2012; 10 (11): 43–47. [In Russ.]
  9. Molchanov D.V., Savilov P.N. Pochechnye mekhanizmy eliminatsii ammiaka pri rezektzii pecheni (eksperimentalnoe issledovanie). [Renal mechanisms elimination of ammonia liver resections (experimental study)]. *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2013; 3 (3): 64–68. [In Russ.]
  10. Leonov A.N. Giperoksiya. Adaptatsiya. Sanogenez. [Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis]. Voronezh: VGMA; 2006. [In Russ.]
  11. Savilov P.N., Yakovlev V.N. Hyperbaric oxygenation and partial hepatectomy effects on liver bloodstream, oxygen pressure and ammonia detoxication in the liver under chronic hepatitis. *Iugosl. Physiol. Pharmacol. Acta*. 2006; 42 (32): 103–114.
  12. Savilov P.N. Rol i mesto giperbaricheskoi oksigenatsii pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role and place of hyperbaric oxygenation in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>. [In Russ.]
  13. Savilov P.N. Vliyaniye giperbaricheskoi oksigenatsii na azotisty balans organov zheludochno-kishechnogo trakta pri rezektzii pecheni (eksperimentalnoe issledovanie). [Impact of hyperbaric oxygenation on nitric balance of gastrointestinal organs at hepatectomy: experimental study]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2005; 6: 59–62. PMID: 16499110. [In Russ.]
  14. Savilov P.N. Azotisty metabolism selezenki pri rezektzii pecheni i giperbaricheskoi oksigenatsii. [Nitric metabolism of the spleen during liver resection and hyperbaric oxygenation]. *Biologicheskyy Zhurnal Armenii*. 2014; 66 (2): 6–11. [In Russ.]
  15. Silakova A.I., Trubin G.P., Yavlikova A.I. Mikrometod opredeleniya ammiaka i glutamine v tkanevykh trikhloruksusnykh ekstraktakh. [A micromethod of ammonia and glutamine in trichloroacetic acid tissue extracts]. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1962; 8 (5): 538–544. PMID: 13992815. [In Russ.]
  16. Keller H., Müller-Beissenhirtz W., Neumann E. Eine methode zur ammoniakbestimmung in capillarblut. *Klin. Wochenschr.* 1967; 45 (6): 314–316. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01747105>. PMID: 5588009
  17. Harris M.M., Roth R.T., Harris R.S. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576. PMID: 16695039
  18. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962.
  19. Savilov P.N. Glutaminovyy tsikl pecheni posle ee rezektzii. [Liver glutamic cycle after resection]. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*. 2010; 8 (7): 53–58. [In Russ.]
  20. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Shmyrev V.A., Ponomarev D.N., Svyatchenko A.V., Knyazkova L.G. Kardioprotektornyye efekty glutamine u patsientov s ishemicheskoi boleznью serdtsa, operirovannykh v usloviyakh IK. [Cardioprotective effects of glutamine in patients with ischemic heart disease operated under conditions of extracorporeal blood circulation]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 2: 14–18. PMID: 22834281. [In Russ.]
  21. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Vliyaniye giperbaricheskoi oksigenatsii na kinetiku glutamine v organizme pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on body glutamine kinetics in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 20–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-20>. [In Russ.]
  22. Verbitskaya V.S., Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., Ostrogladova I.A. Korrektsiya glutaminom morfofunktsionalnykh narushenii tonkoi kishki i pecheni v posttravmaticheskom periode ushiba serdtsa (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Glutamine correction of morphofunctional disorders of the small bowel and liver in the posttraumatic period of experimental cardiac contusion (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 31–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-31-40>. [In Russ.]

Поступила 26.01.15

Submitted 26.01.15